

Простой и эффективный синтез замещенных индазолов

Гаркушенко А.К.,* Сорокина О.П., Сагитуллина Г.П.

Омский государственный университет им. Ф.М.Достоевского, пр.Мира 55, г. Омск.
Факс: 3812 642410; тел: 3812 642447; E-mail: angelw1510@mail.ru

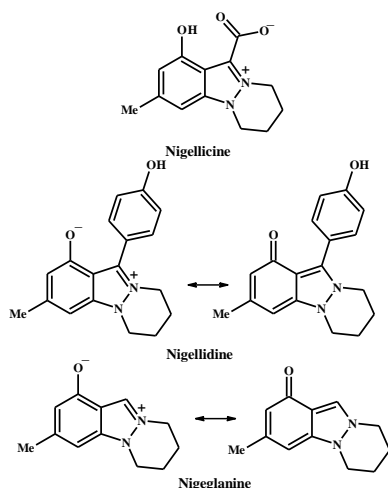
Осуществлен двухстадийный синтез 3-арил-5-ароил-1,6-диметилиндазолов, основанный на последовательных реакциях нитрозирования 2,4-диароил-N-метиланилинов – продуктов рециклизации четвертичных солей 3,5-диароилпиридиния – до N-нитрозометил-2,4-диароиланилинов и внутримолекулярной гетероциклизации продуктов их восстановления цинком в уксусной кислоте.

Введение

Индазолы – гетероциклические соединения структурно близкие индолу (азаиндолы) и являются их (био)изостерами^{1,2}.

Но, в отличие от индолов, в природе производные индазола встречаются редко. К настоящему времени выделены алкалоиды нигеллицин, нигеллидин и нигегланин, содержащие ядро индазола³⁻⁶.

В последние десятилетие наблюдается



повышенный интерес к химии индазола в следствие их разнообразной биологической активности. В частности, индазолы проявляют противогрибковую и противоопухолевую активность, обладают антисептическими, противовоспалительными и обезболивающими свойствами, являются потенциальными лекарствами для лечения диабета второго типа, а также имеют потенциальную способность лечения сердечно-сосудистых заболеваний⁷⁻⁹.

Лекарственные препараты ряда индазола бендазак, бензидамин, лонидамин и биндарит используются в качестве противовоспалительных, противоопухолевых и иммуносупрессивных средств⁷.

Классические методы синтеза индазолов основаны на достройке пиразольного цикла внутримолекулярной гетероциклизацией орто-замещенных (орто-метил-, орто-этинил-) диазо- и N-нитрозоароматических соединений, а также реакцией орто-галоген- и орто-гидроксиацетилбензолов с гидразином⁷. Синтетические возможности этих

реакций определяются доступностью орто-замещенных бензолов, синтезы которых в большинстве случаев трудоемки.

Современный синтетический подход с использованием палладий-катализируемой реакции циклизации гидразонов орто-галоген замещенных алкиларилкетон, диарилкетон, кетоэфиров, кетоамидов позволяют получать индазолы с различным заместителем в положении 3 ядра с высоким выходом¹⁰.

Доступными также являются полифторзамещенные индазолы, получаемые рециклизацией 5-тетрафторфенил-1,2,4-оксидиазолов под действием гидразина¹¹.

Целью настоящей работы является синтез ранее неизвестных 3-арил-5-ароилindaзолов **5a-g**.

Результаты и обсуждение

2,4-Диароил-N-метиланилины **3a-g**, получаемые рециклизацией доступных четвертичных солей 3,5-диароилпиридиния **2a-g**, являются удобными исходными соединениями в синтезе индазолов. Двухстадийная схема синтеза замещенных индазолов **5a-g** путем достройки пиразольного цикла включает N-нитрозирование N-метиланилинов **3a-g** и внутримолекулярную гетероциклизацию продуктов их восстановления – метиларилгидразинов. Обе стадии синтеза индазолов осуществляются с препаративными выходами при комнатной температуре (схема 1).

Строение впервые синтезированных соединений **2a-g**, **3a-g**, **4a-g**, **5a-g** подтверждено данными ЯМР ¹H

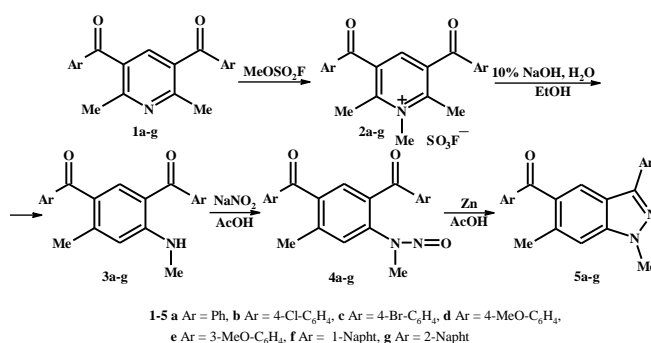


Схема 1

Табл. 1.

Соеди- нение	Выход, %	Тпл, °С	Соеди- нение	Выход, %	Тпл, °С
2a	95	252-253 (ацетонитрил)	4a	94	171-172 (этанол)
2b	97	263-264 (ацетонитрил)	4b	95	202-203 (этанол)
2c	97	266-267 (ацетонитрил)	4c	93	207-208 (этанол)
2d	91	230-231 (ацетонитрил)	4d	86	155-157 (этанол)
2e	88	227-228 (ацетонитрил)	4e	82	129-130 (этанол)
2f	95	264-265 (ацетонитрил)	4f	75	199-200 (пропанол)
2g	95	248-249 (ацетонитрил)	4g	76	203-204 (пропанол)
3a	73	80-81 (этанол)	5a	62	161-162 (этанол)
3b	94	162-163 (этанол)	5b	73	154-155 (этанол)
3c	98	155-156 (этанол)	5c	79	172-173 (этанол)
3d	86	132-133 (этанол)	5d	63	152-153 (этанол)
3e	75	135-137 (этанол)	5e	50	155-156 (этанол)
3f	80	191-192 (изопропанол)	5f	80	190-191 (этанол)
3g	77	185-186 (изопропанол)	5g	81	194-195 (этанол)

и ИК-спектроскопии, а также данными элементного анализа. Характеристики соединений представлены в таблице 1.

Экспериментальная часть

Общая методика получения фторсульфонатов 3,5-диароил-1,2,6-триметилпиридиния (2a-g). К раствору 20 ммоль соответствующего пиридина **1a-g**¹² в 24 мл дихлорэтана при охлаждении до 0 °С прибавляют по каплям при перемешивании раствор 3.42 г (30 ммоль) метилового эфира фторсульфоновой кислоты в 12 мл дихлорэтана. Смесь перемешивают 30 минут при охлаждении и 2 суток при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют диэтиловым эфиром и отфильтровывают выпавший осадок.

Общая методика получения 2,4-диароил-N,5-диметиланилинов (3a-g). Смесь 5 ммоль четвертичной соли **2a-g** в 10 мл этанола и 10 мл 10%-

ного раствора гидроксида натрия нагревают при 80 °С в течение 1 часа. Затем смесь разбавляют водой и отфильтровывают выпавшие светло-желтые кристаллы. Очищают колоночной хроматографией и перекристаллизовывают.

Общая методика получения 2,4-диароил-N,5-диметил-N-нитрозоанилинов (4a-g). К раствору 7 ммоль анилинов **3a-g** в 14 мл уксусной кислоты прибавляют частями 0.97 г (14 ммоль) нитрита натрия при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают 1 час, затем выливают в воду и отфильтровывают выпавший осадок.

Общая методика получения 3-арил-5-ароил-1,6-диметил-1H-индазолов (5a-g). К смеси 10 ммоль нитроанилина **4a-g** в 30 мл ДМФА и 30 мл уксусной кислоты добавляют частями при перемешивании 3.2 г (50 ммоль) цинковой пыли, поддерживая при этом температуру не выше 10 °С. После добавления цинковой пыли смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, а затем нагревают до полного растворения индазола и отфильтровывают неорганический осадок. Фильтрат разбавляют водой и отфильтровывают выпавший осадок.

Библиографический список

- 1 Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // *Вестник московского университета*, серия 2, химия. **2002**. Т. 43. С. 251.
- 2 Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T. // *Tetrahedron*. **2007**. Vol. 63. P. 2695.
- 3 Rahman A., Malik S. // *Tetrahedron Letters*. **1985**. Vol. 26. P. 2759.
- 4 Rahman A., Malik S., Hasan S.S., Choudhary M.I., Ni C.-Z., Clardy J. // *Tetrahedron Letters*. **1995**. Vol. 36. P. 1993.
- 5 Liu Y.-M., Yang J.-S., Liu Q.-H. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **2004**. Vol. 52. P. 454.
- 6 Schmidt A. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **2003**. Vol. 85. P. 67.
- 7 Schmidt A., Beutler A., Snovydyovych B. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2008**. P. 4073.
- 8 Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., Aran V.J., Ocariz C.O. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. **2005**. Vol. 5. P. 869.
- 9 Aran V.J., Ochoa C., Boiani L., Buccino P., Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., Montero D., Nogal J.J., Gomez-Barrio A., Azqueta A., Cerain A.L., Piroe O.E., Castellano E.E. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2005**. Vol. 13. P. 3197.
- 10 Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T. // *Tetrahedron*. **2007**. Vol. 63. P. 2695.
- 11 Piccionello A.P., Pace A., Pibiri I., Buscemi S., Vivona N. // *Tetrahedron*. **2006**. Vol. 62. P. 8792.
- 12 Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Макарова М.А., Сорокина О.П., Воронцова М.А., Поендаев Н.В., Сагитуллин Р.С. // *ХГС*. **2011** (в печати).